

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

1155

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Jacques, Louis, Marie PERNOT

Né le 6 Janvier 1927, à POISSY (Seine-&-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

A PROPOS DE L'UTILISATION
DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS
DANS LA THÉRAPEUTIQUE DU DIABETE
A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean, Jacques, Louis, Marie PERNOT

Né le 6 Janvier 1927 à POISSY (Seine et Oise)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS DE L'UTILISATION DES
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS
DANS LA THERAPEUTIQUE DU DIABETE

A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS

-:-



Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)* { SCHAPIRA (G) .
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obste- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (F)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	IEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
urgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	IAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	(BOUR (H)
Médecine	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (E)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (G)
Anatomie	(GOUINAUD (C)
	(GILLOT (G)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle
Anatomie pathologique	(pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) { GOUYGOU (Ch)m.conf. { NEZELOFF (Ch.) { ORCEL (L) { PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) { VOURC'H (G) { BARBIER (P)
Bactériologie	{ CHRISTOL (D) { Le MINOR (L) { TOURNIER (P)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et.m.conf. { BOURILLON (R) { CARTIER (P) { DREYFUS (J.Cl.) { GONNARD (P) { KRUH (J) { JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J) { DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G) { BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G) { COUJARD (R)pr.s.ch.
Histologie	{ MAROIS (M) { RACADOT (J)
Hydrologie	{ BESANCON (F) { CORNET (A) { BOYER (J)pr.s.ch.
Hygiène	{ BLANCHER (G) { CORRE-HURST (Mme L) { SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R) { DUPONT (V)

MM.

Médecine légale

(DEROBERT (L) pr.s.ch.
(FOURNIER (E)
(GUENIOT (M)
(HADENGUE (A)

Médecine du travail

(ALBAHARY (C)
(PERTUISET (B)

Neuro-Chirurgie

(GRANJON (A)
(HERVET (E)
(Le LORIER (G)
(LEVY (J)

Obstétrique

(MORIN (P)
(MUSSET (R)
(ROBEY (M)
(SENEZE (J)
(SUREAU (C)
(THOYER-ROZAT (J)
(BREGEAT (P)

Ophtalmologie

(DUBOIS (A)
(SARAUX (H)
(JUDET (R)
(MEARY (R)

Orthopédie

(POSTEL (M)
(RAMADIER (J)

Oto-rhino-Laryngologie

(DEBAIN (J)
(PIALOUX (P)

Parasitologie

(GOLVAN (Y)
(LAPIERRE (J)
(BARCAT (J)
(BINET (J.P)
(CAUCHOIX (J)
(CERBONNET (G)
(CHATELIN (C.L)

Pathologie chirurgicale

(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J)
(FLABEAU (F)
(GARBAY (M)
(GARNIER (H)
(Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES
(GERMAIN (A)
(LATASTE (J)
(LEVEQUE (B)
(LOYGUE (J)
(MERCADIER (M)

MM.

	(NATALI (J)
	(PELLERIN (J)
Pathologie chirurgicale	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P)
	(PERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHTT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRISTIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(JAROCHE (Cl)
	(LESOERE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK (J)
	(ROYET (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFEROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (VIALATTE (J) (BOISSIER (J) (LECAT (P) (BARNES (G) (DEJOURS (P) (DURAND (J) (GIRARD m.conf. (EUGELIN (A) (SCHERRER (J) (CHANTEUR (J) (GOUGEROT (L)m.conf. (pr.s.ch. (GREMY (F.)m.conf. (MILHAUD (G) (PELLERIN (P) (ROUCAYROL (J.Cl) (TUBIANA (M) m.conf. (KRUIS (B) (MEYER (A) (RENAULT (P) (PICHOT (P) (DENIKER (P) (DUCHE (D) (FLAUVIGNY (H) (LAPRESLE (J) (DELBARRE (F) (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. (CRELIET (M) (CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (MAILHE (J) (AUJERT (J) (MOULONGUET (A) (QUENU (L)
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo phtisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEFTYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)	
	{ AMELINE (A) pr.s.ch.	
	{ VERNE (J.M)	
Clinique Maliciale	{ PERRAULT (M)	
	{ RAMBERT (P)	
	{ THIEFFRY (S)	
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)	
	{ MAYER (M)	
Clinique ophthalmologique	{ DESVIGNES (P)	
	{ OFFRET (G)	
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique		MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture		LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique		BARUK (H)
Clinique urologique		KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE { BOLTANSKI (E) ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A la mémoire de ma Mère,

A ma Femme,

A mes Enfants,

A tous les Miens.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

En hommage respectueux.

A Messieurs les Médecins, Chirurgiens et
Spécialistes de l'Hôpital de Sens,

A Messieurs les Membres de mon Jury de
Thèse,

A mes Amis.

A PROPOS DE L'UTILISATION DES
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS
DANS LA THERAPEUTIQUE DU DIABETE
A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Depuis la retentissante découverte de l'insuline, qui bouleversa le pronostic du diabète, on a cherché à encore améliorer les thérapeutiques anti-diabétiques. En particulier, le but des chercheurs était de supprimer les injections quotidiennes d'insuline auxquelles doivent se soumettre les diabétiques.

C'est à l'école de Montpellier, au Professeur A.L. LOUBATIERES et à ses collaborateurs que l'on doit la retentissante découverte de l'action hypoglycémiante de certains corps sulfamidés.

En 1942 l'utilisation dans le traitement de la fièvre typhoïde de sulfamides thiodazolés donnait à JANBON et collaborateurs des troubles graves dont la nature hypoglycémique fut rapidement démontrée. Depuis lors, les importants travaux du Professeur LOUBATIERES ont précisé le mécanisme d'action de ces drogues, travaux confirmés par de nombreuses publications étrangères ; puis les auteurs allemands utilisèrent chez l'homme diabétique de nouveaux dérivés et leur exemple s'étendit dans tous les pays.

Les principaux produits utilisés sont le BZ 55, le D 860 et le 2259 RP.

Notre propos est d'examiner dans quelle mesure ces nouvelles médications sont efficaces, et d'étudier leurs conséquences sur la vie du diabétique, à propos de 4 observations de diabetiques, âges de plus de 40 ans, chez qui le traitement sulfamidé convient parfaitement.

OBSERVATION I

-:-

Mr V... 52 ans

Mr V... est un malade obèse, diabétique depuis 1955. Mesurant 1,73 m, cet homme, très gros mangeur a pesé jusqu'à 105 kg. Actuellement il pèse 87 kg. En 1957, on met le malade au régime, sans insulinothérapie. A cette époque :

Poids : 88 kg
Glycémie : 2,15 g
Glycosurie : 60
Cétonurie : 0

Mais, bien que le malade suive correctement son régime, l'année suivante, fin 58, il pèse toujours 88 kg et le bilan de son diabète s'établit comme suit :

Glycémie : 1,90 g
Glycosurie: 23
Cétonurie : 0

On décide alors, la glycémie étant toujours élevée de mettre le sujet au D 860, à la dose de 1,50 g par jour. Les contrôles régulièrement effectués depuis montrent que la glycémie oscille autour de 1,25 - 1,30 g et la disparition de sucre et de l'acétone dans les urines.

Actuellement, le malade poursuit son traitement et va très bien.

-:-

OBSERVATION 2

-:-

Il s'agit ici d'une femme, Madame D... 72 ans. Le diabète s'est déclaré 8 ans plus tôt. D'abord mise au seul régime, il fallut bientôt traiter cette malade par l'insuline.

En effet, avec le régime seul, on obtenait les chiffres suivants :

Poids : 67 kg
Glycémie : 2,38 g
Glycosurie : 50
Cétonurie : 0

Avec l'insuline IPZ, à la dose de 25 U .I. par jour, le bilan était :

Poids : 67 kg
Glycémie : 1,68 g
Glycosurie : 20
Cétonurie : 0

On décida alors de remplacer l'insuline par le D 860 et avec 1,50 g par jour, les bilans répétés oscillaient comme suit :

Poids : 66-67 kg
Glycémie : 1,30 à 1,42 g °/°°
Glycosurie : 0
Cétonurie : 0

La malade poursuit ce traitement et est suivie régulièrement. Elle a beaucoup apprécié le fait de ne plus avoir d'injections quotidiennes d'insuline, ce qui retentissait fortement sur son psychisme par ailleurs légèrement diminué.

OBSERVATION 3

-:-

Mr R... René, 73 ans.

Ce malade présente un diabète équilibré par des doses d'insuline variant entre 10 et 25 U.I. d'I.P.Z. depuis 18 ans.

En 1959, le sujet est traité par 25 U.I. d'I.P.Z. Le bilan est alors le suivant :

Poids : 58 kg
Glycémie : 0,92 ‰
Glycosurie : 3,7
Cétonurie : 0

On essaie alors d'associer le D 860 à l'insuline, en réduisant celle-ci à 8 U.I. par jour et en complétant avec 2 g de D 860. Le bilan suivant est obtenu :

Poids : 58 kg
Glycémie : 1,10 ‰
Glycosurie : 3,5
Cétonurie : 0

On tente alors la suppression totale de l'insuline, en continuant le D 860 à raison de 2 g par jour . Bilan :

Poids : 57 kg
Glycémie : 0,90

Glycosurie : 6

Cétonurie : 0

Ce traitement est poursuivi et les contrôles pratiqués à intervalles réguliers montrent qu'il contrôle bien le diabète.

-:-

OBSERVATION 4

-:-

Mme R... 75 ans

Il s'agit ici d'un échec de la substitution de la sulfamidothérapie à l'insuline, chez une vieille femme, maigre, chez qui le diabète avait débuté 4 ans auparavant.

En 1956 :

traitement : 12 U. I.P.Z.

Poids : 47 kg

Glycémie : 1,32 g o/oo

Glycosurie : 0

Cétonurie : 0

En 1960, on tente de supprimer l'insuline en associant régime et D 860 à la dose quotidienne de 1,50 g. Le bilan est alors le suivant :

Poids : 46 kg

Glycémie : 2,65 g

Glycosurie : 78

Cétonurie : +

Il faut alors revenir à l'insulinothérapie, à la dose de 12 U. I.P.Z. et le bilan se normalise rapidement :

Poids : 46,5 kg

Glycémie : 1,23

Glycosurie : 7

Cétonurie : 0

Ceci nous rappelle que même chez des sujets obèses au diabète récent, l'arrêt brutal de l'insuline peut être dangereux et que, chez des sujets dont la dose d'insuline est très faible (10 à 15 U. d'I.P.Z.), mais qui sont âgés et amaigris, la cétose peut être à redouter.

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

-:-

Bien qu'encore incomplètement élucidé, il semble qu'on puisse ainsi le résumer :

- ces drogues sont actives chez l'animal normal (LOUBATIERES) et chez l'individu normal (JANBON et Coll., UHRY et CIRILLI); par contre, elles sont inactives chez l'animal totalement dépancréaté.

- En présence du pancréas l'ablation de certaines glandes endocrines sensibilise l'hypoglycémie post-sulfamidée, bien que leur présence ne soit pas immédiatement nécessaire ; l'ablation du pancreas supprime l'action de ces sulfamides.

Il semble donc que ces drogues soient essentiellement pancréatotropes, la concentration sanguine en sulfamides étant l'excitant direct des cellules insulino-sécrétantes, cellules beta des îlots de Langerhans qui libèrent une certaine quantité d'insuline endogène.

L'examen des cellules beta confirme qu'elles sont bien le point d'attaque de la substance, l'administration chronique pouvant déterminer une néo-formation de ces cellules.

Les auteurs allemands estimaient au contraire que les sulfamides agissaient en dé-

truisant les cellules alpha des îlots Langerhansiens considérés comme productrices du glucagon, produit hyperglycémiant. A l'heure actuelle, il est admis que ces cellules ne sont pas détruites et qu'in vivo les sulfamides n'inhibent pas l'action du glucagon.

Ces sulfamides potentialisent également les effets de l'insuline exogène tant chez l'animal normal que chez le sujet totalement dépancréaté.

D'autres hypothèses ont été soulevées :

- inhibition de l'insulinase hépatique (MIRSKY), bien que les expériences réalisées in vitro montrent qu'on n'obtient qu'une inhibition partielle avec des doses cependant considérables ;
- inhibition de la libération anormale du glucose par le foie (BASTENIE) ;
- modification de certains enzymes bactériens, etc...

Expérimentalement on peut observer une amélioration prolongée, voire une guérison définitive du diabète liée en partie à l'action néo-formatrice signalée.

Chez le sujet diabétique l'action hypoglycémiante est variable :

- nulle au cours du diabète infantile, et du diabète avec acidocétose permanente, le pancréas de ces sujets présentant une déficience considérable en cellules insulino-

secrétantes et en insuline (moins de 10 p. cent de la teneur normale en insuline). Chez ces déficients presque complets en insuline et en éléments insulino-sécréteurs, non seulement les drogues hypoglycémiantes n'agissent pas, mais encore peuvent, par épuisement des éléments cellulaires, aggraver le diabète ;

- efficace à des degrés variables chez les autres diabétiques, patients dont le pancréas contient un nombre important de cellules beta bien conservées et dont la teneur pancréatique en insuline représenterait au moins 50 p.cent de la normale ; le sang de ces sujets renferme au moins 70 p.cent de la teneur normale en insuline, deux heures après prise de glucose. Il s'agit donc de déficience relative en insuline, tout se passant comme si les drogues hypoglycémiantes réalisaient l'activation et neutralisaient un certain degré de paresse du processus insulino-sécréteur.

RETENTISSEMENT HUMORAL

-:-

A - LIPIDEMIE

Des modifications des lipides totaux, du cholestérol total, ont été notées: chute ou augmentation des lipides totaux, abaissement de la cholestérolémie ou augmentation du cholestérol total, sans qu'un rapport puisse être fait entre la variété du diabète, l'action ou l'échec de la sulfamidothérapie, l'existence ou non d'une thérapeutique insulinique antérieure.

En effet, il n'existe aucun rapport entre l'abaissement ou la normalisation de la lipidémie et l'efficacité de la thérapeutique sulfamidée, bien que des constatations opposées aient pu être rapportées. Compte tenu des variations habituelles des lipides sanguins et de l'influence même d'une diététique stricte, il semble qu'on puisse nier le retentissement de cette thérapeutique, réserves faites sur l'absence d'une observation suffisamment prolongée pour pouvoir conclure d'une façon absolue.

Les anomalies des lipidogrammes ne sont pas corrigés par la thérapeutique sulfamidée, les lipo-proteines lentes restant toujours très abondantes, seule la répartition entre lipo-proteines α et β se trouvant

modifiée, l'augmentation se faisant sur les deux variétés (AUBERTIN) contrairement à l'opinion soutenue par certains auteurs.

B - PROTIDEMIE

L'étude des protéinogrammes montre que dans la grande majorité des cas (70 p.cent), il n'y a aucune modification du taux des protides totaux et du rapport sérine/globuline; l'abaissement ou l'élévation de ce dernier peut se voir, dans la même proportion, dans 30 p.cent des cas restant.

L'augmentation des gamma globulines avec abaissement des autres fractions peut s'observer dans 33 p.cent des cas, alors que dans 50 p.cent il n'existe aucune modification, et dans les 15 p.cent des cas restant, une répartition inverse.

C - SEUIL RENAL DU GLUCOSE

Une modification est observée dans un sens ou dans l'autre chez un certain nombre de malades :

- glycémie élevée coexistant avec une aglycosurie ;
- glycémie normalisée autour de 1 gramme avec persistance d'une glycosurie élevée.

On ne peut actuellement conclure, mais l'élévation du seuil peut en imposer au premier abord en faveur de l'efficacité de la drogue hypoglycémiante.

INDICATIONS ET CONTRINDICATIONS DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

-:-

I - INDICATIONS

a) Le traitement a toutes les chances de réussir chez des sujets dont le diabète est apparu après 40 ans, ayant un poids supérieur à la normale (diabète simple sans dénutrition de F. RATHERY), diabétiques depuis un temps plus ou moins long, mal équilibrés par le régime (glycémie à jeûn autour de 2 g, glycosurie de 24 h supérieure à 15 g).

b) Le succès est encore fréquent chez des sujets de même type, non amaigris et qui ont reçu, même pendant de longs mois, une petite dose d'insuline.

c) Le traitement n'a pratiquement pas de chance de succès chez les sujets jeunes, ou chez les sujets de plus de 40 ans, amaigris, ou ayant présenté à un certain moment une cétose vraie.

2 - MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT

a) Pour les malades n'ayant jamais reçu d'insuline:

Il est indispensable de vérifier si le régime équilibré et la cure de l'obésité ne

suffisent pas à amener la disparition de la glycosurie. En cas d'échec de la diététique seule, le schéma thérapeutique est le suivant : 2 g par jour (2 comprimés matin et soir) pendant 4 à 6 jours. Habituellement la glycosurie a disparu, la glycémie est normale, on donne alors deux comprimés le matin et un le soir. Après 2 à 4 semaines, un comprimé matin et soir et même un seul comprimé le matin peuvent suffire. Augmenter les doses en cas d'insuccès est absolument inutile.

La surveillance doit être rigoureuse :

- Pendant le premier mois : glycosurie, acétonurie deux fois par semaine, glycémie toutes les semaines ;

- Après le premier mois : glycosurie, acétonurie toutes les semaines, puis tous les 15 jours ; glycémie tous les 15 jours, puis tous les mois.

Il paraît utile de vérifier, à l'occasion, la formule sanguine pour dépister anémie, leucopénie, granulopénie, éosinophilie, chute des plaquettes.

b) Pour les malades en cours de traitement par l'insuline :

Il ne faut jamais, quelle que soit la dose d'insuline quotidienne, cesser brusquement les injections.

On associe le sulfamide en diminuant progressivement, chaque semaine, la dose d'insuline quotidienne par fraction de 10 U. en s'assurant de l'équilibre du diabète. Par

exemple :

- 30 U. d'I.P.Z. la première semaine
- 20 U. d'I.P.Z. 4 comprimés la deuxième semaine
- 10 U. d'I.P.Z. 4 comprimés la troisième semaine
- 4 c. la quatrième semaine
- 2 c. la cinquième semaine et les suivantes.

Il n'existe aucun parallélisme entre les doses d'insuline antérieures et la quantité de médicament à administrer.

Chez ces malades, la cétonurie sera recherchée tous les deux jours au moins, sans préjudice des mesures de surveillance que nous avons déjà schématisées. La constatation de cétonurie ou d'une élévation sensible de la glycosurie impose la reprise de l'insulinothérapie habituelle.

On peut ainsi :

- Soit arriver à la suppression totale de l'insuline.

- Soit obtenir, par l'association sulfamide-insuline, un équilibre parfait, souvent meilleur qu'avec l'insuline seule (cette association réaliserait-elle une thérapeutique physiologique de certains diabètes ?)

3 - POURSUITE DU TRAITEMENT

La meilleure méthode semble être l'application d'un traitement continu avec les plus faibles doses possibles ; et le traitement sera poursuivi si les résultats sont satisfaisants avec moins de 2 g par jour.

Parfois un temps de latence de 15 à 20 jours est nécessaire pour voir apparaître les effets du traitement.

Tous les arrêts prolongés du traitement ont été suivis de rechute et l'on peut se demander si suspensions et reprises successives ne peuvent être facteurs d'intolérance.

Cependant, l'action antidiabétique du traitement n'est pas épuisée si celui-ci est repris après un temps d'arrêt ou une cure d'insuline.

En cas d'infection, d'intervention chirurgicale, de grossesse, il est sage de revenir à l'insulinothérapie.

Le risque d'hypoglycémie est pratiquement nul lorsque le sulfamide n'est pas associé à l'insuline.

4 - TOLERANCE

- Les épreuves hépatiques et rénales ne furent jamais perturbées.

- La tolérance digestive est parfaite. Il existe de rares réactions cutanées.

- Certaines bouffées congestives post-prandiales ont paru liées à l'absorption de boissons alcoolisées aux repas où sont pris les sulfamides.

En raison de la nature même du médicament, il faut suivre souvent les formules sanguines des patients. Si parfois on note une certaine baisse des globules blancs, on

n'est que rarement contraints d'interrompre le traitement.

a) Avant de prescrire le médicament, il est indispensable de faire un bilan précis du diabète pour être certain que régime équilibré et cure de l'obésité ne suffiront pas à faire disparaître la glycosurie.

b) Si le diabète n'est pas équilibré par la diététique seule, si le malade, de plus de 40 ans, a un poids supérieur au poids normal de son âge, si les urines n'ont jamais contenu de corps cétoniques (ces diabétiques sans dénutrition sont rarement cétonuriques), on est en droit de prescrire le sulfamide.

c) Si un malade du même type a reçu de l'insuline, le traitement peut être encore justifié dans les mêmes conditions, sous réserve des mesures de prudence énoncées plus haut.

d) Plus que celles de l'ancienneté du diabète ou de la durée de l'insulinothérapie, une notion clinique paraît essentielle : le traitement a toutes les chances de succès pour les sujets chez lesquels le diabète n'a jamais entraîné d'amaigrissement important. Il échouera chez les sujets amaigris, même sans cétonurie, mais pourra être efficace après la reprise du poids obtenue par l'insulinothérapie. Ces conditions sont réalisées le plus souvent chez les sujets dont le diabète s'est déclaré après 40 ans. Il faut insister sur les grandes précautions à prendre chez les vieillards amaigris. Ces précautions peuvent paraître

superflues, elles sont cependant indispensables, même si le diabète est récent et équilibré par une très faible dose d'insuline (15 à 20 U.) : la substitution des comprimés à l'hormone peut déclencher chez ces malades une acidose brutale.

e) Il est trois types de diabètes dans lesquels les sulfamides trouveraient une indication vraiment originale :

1°- Diabètes insulino-résistants et sulfamido-sensibles reconnus par le test sulfamide-glucose associé au test insuline-glucose ;

2°- Diabètes où l'association permanente d'une faible quantité de sulfamide permettrait de réduire de façon notable la quantité d'insuline quotidienne.

L'intérêt de l'association sulfamide-insuline serait de diminuer les dangers d'hypoglycémie que comportent les grosses doses d'insuline (chez les sujets présentant des lésions vasculaires dégénératives, rétinien-nes en particulier). On peut même se demander si ce traitement agissant sur deux composan-tes de la maladie diabétique ne serait pas plus physiologique.

3°- A titre préventif, à très faible dose, chez les sujets (de famille diabétique, par exemple), présentant une hypoglycémie provoquée de type diabétique (LAURENCE W. KINSEEL et Coll., OAKLAND). La drogue pourrait retarder l'installation d'un diabète clinique.

En pratique deux épreuves permettent de prévoir l'efficacité ou non du produit chez le patient :

a) L'épreuve dite de charge, comparant sur un même malade les épreuves d'hyperglycémie provoquée au glucose avec ou sans adjonction d'une prise unique de 3 g d'un des produits sulfamidés (DUNCAN, MOREAU), épreuve permettant d'isoler deux types de réponse :

- négative, les courbes étant identiques ou voisines ;
- positive, les courbes étant plus ou moins divergentes.

b) L'épreuve d'hypoglycémie provoquée, chez le sujet à jeûn après absorption de deux grammes d'une drogue hypoglycémiante (UHRY) ; un abaissement de moins de 20 p.cent serait une contre-indication, le sujet étant sulfamido-résistant ; un abaissement supérieur à 20 p.cent étant au contraire l'indice d'une sulfamido-sensibilité. Entre 20 et 40 p.cent le succès est possible ; au-dessus de 40 p.cent il est certain.

L'une et l'autre de ces épreuves pour être correctement interprétées doivent comporter si le malade est déjà soumis à un traitement à l'insuline, un certain nombre de précautions :

- suspension depuis au moins 48 heures de toute injection d'insuline retard et son remplacement par de l'insuline ordinaire ;

- suspension depuis au moins six heures de toute injection d'insuline ordinaire.

La simplicité et l'innocuité de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée devrait conduire à généraliser cette épreuve avant tout essai de traitement.

o°o

A propos de l'efficacité des S.H.* dans le diabète, il nous paraît intéressant de rapporter les travaux et les conclusions des auteurs suivants :

E. AUBERTIN, Ch. DU LONG de ROSNAY et J. TOURNERIE de Bordeaux ont observé 108 malades atteints de diabète non consomptif, 93 étaient âgés de plus de 40 ans.

Les auteurs ont étudié chez leurs malades, outre la glycémie et l'élimination du glucose par les urines, la lipémie, la cholestérolémie, l'uricémie, et pratiqué chez la plupart l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et réalisé ces lipidogrammes.

30 p.cent des diabétiques traités par les sulfamides n'ont pas réagi. Cette sulfamidorésistance n'a pu être expliquée ni par l'âge du diabète, ni par la coexistence de complications dégénératives, ni par les troubles concomitants du métabolisme des protides et de celui des lipides. Toutes ces incidences ont été retrouvées dans des proportions sensiblement analogues chez les sulfamidosensibles. Par contre, il y eut un peu plus d'obèses chez ceux-ci que chez les sulfamidorésistants. Le diabète de ces derniers s'est avéré à l'analyse un peu plus accentué que celui des sulfamido-

* SH = Sulfamides hypoglycémiantes

sensibles (glycémie à jeûn et glycosurie de départ plus élevée, usage antérieur d'insuline plus fréquent ; notion plus fréquemment retrouvée de petites poussées d'acétonurie dans les antécédents). Enfin dans le groupe des sulfamidosensibles, 7 p.cent des malades présentaient de l'hyperuricémie contre 10 p.cent dans celui des sulfamidorésistants. Ces données ne paraissent pas suffisantes aux auteurs pour expliquer les raisons de la sulfamidoresistance.

70 p.cent des malades ont bien réagi à la sulfamidothérapie. Le phénomène le plus spectaculaire est la disparition ou la minimisation rapide de la glycosurie. La réduction de l'hyperglycémie n'est pas toujours parallèle. Elle se fait souvent à retardement, et parfois aussi partiellement. L'amélioration de la tolérance au glucose mesurée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée n'est pas constante. Quand elle se produit, elle n'est pas toujours contemporaine de la disparition de la glycosurie et de l'hyperglycémie.

Les complications dégénératives préexistantes du diabète ne sont pas modifiées par la sulfamidothérapie.

Dans quelques cas le taux de l'azotémie s'élève au début du traitement, mais revient le plus souvent ensuite à sa valeur initiale.

L'hypercholestérolémie, l'hyperlipémie ne sont pas sensiblement modifiées par les sulfamides. Après comme avant le traitement, les lipogrammes se montrent perturbés. Les pourcentages des cas dans lesquels les lipo-

protéines B sont augmentées restent les mêmes. La seule modification observée fut l'augmentation du nombre de cas dans lesquels les lipoprotéines B très lentes étaient élevées d'une manière excessive.

Petites crises d'hypoglycémie, troubles digestifs, érythèmes, troubles vasomoteurs furent les seuls incidents observés dans quelques cas. Chez un malade goutteux stabilisé, prise et reprise de sulfamide provoqua chaque fois des crises de goutte.

Les auteurs rappellent les conceptions de LOUBATIERES sur le mode d'action de la sulfamidothérapie, et les critiques auxquelles elles ont donné lieu. Sans prendre parti dans le débat, ils soulignent la dissociation fréquente dans le temps de l'action antiglycémique et antihyperglycémique des sulfamides, l'inconstance de leur influence sur la tolérance au glucose, leur inactivité sur les autres métabolismes que celui des glucides, du moins tels qu'ils ont été étudiés. Ces constatations les amènent à conclure que le mécanisme d'action des sulfamides est complexe et encore insuffisamment connu.

Les auteurs rapportent trois cas dans lesquels la sulfamidothérapie épuisa ses efforts au bout de 10 mois (2 cas) et un an (un cas); ils soulignent les aléas d'une méthode de traitement qui peut achever un pancréas déficient. Ils rappellent aussi les accidents graves qui ont été rapportés dans la littérature, et posent en définitive un point d'interrogation en ce qui concerne l'avenir de la sulfamidothérapie du diabète.

Le BZ 55 serait un peu plus actif que le D 860, mais il entraînerait un peu plus souvent des accidents d'intolérance cutanée, moins cependant qu'avec le 2259 RP.

L'innocuité des produits pour le foie et le rein est certaine ; il est conseillé de surveiller la formule sanguine plusieurs fois par an.

En cas d'accident diabétique infectieux, même apparemment bénin, une cure passagère d'insuline est indispensable.

Lès échecs secondaires des S.H. se verraient dans 5 à 10 p.cent des cas et surtout entre le 5e et 10e mois de traitement. On les rencontre surtout lorsque le malade avait reçu auparavant des doses assez notables d'insuline ou après des essais apparemment satisfaisants chez des malades jeunes.

Avant d'affirmer l'échec, on doit s'assurer que le malade n'a pas élargi son régime. Il faut donc insister sur la nécessité de bien surveiller le malade soumis aux S.H. (après avoir bien pesé l'indication) et sur l'inutilité de l'augmentation de la dose de médicament.

On est cependant autorisé à changer de S.H. ou à associer une biguanidine.

En règle, après échec des S.H., le diabète ne s'est pas aggravé et la quantité d'insuline nécessaire à l'équilibre, sera la même que naguère. Il est même arrivé qu'un nouveau

traitement par les S.H. fut possible.

Au cours de la grossesse il existe un danger possible des S.H.

Expérimentalement on aurait pu attribuer une influence teratogène aux S.H. donné à dose énorme (et non des autres sulfamides) chez la Rate gestante.

En clinique humaine, les conditions sont très différentes. Les 2 ou 3 cas connus de mort foetale au cours de traitements par les S.H. ne peuvent être attribués avec certitude à la drogue ; il est cependant raisonnable de s'abstenir des S.H. chez la diabétique enceinte.

En conclusion les règles d'or sont :

- Indication thérapeutique bien posée.
- Surveillance régulière du malade soumis au traitement.

o

LES NOUVEAUX SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

On peut citer, entre autres, 3 nouveaux médicaments :

- Le chlorpropamide, expérimenté aux U.S.A. (Diabinese)
- Le 1600 S. à l'étude aux U.S.A. et en France (Isodiane)
- Le K 386 étudié par DEROT, PIGNARD, RATHERY (Diaboral).

Certains avantages de ces produits justifieraient les essais :

- Le chlorpropamide serait plus puissant que le tolbutamide (D 860), agirait à dose plus faible ; son action serait plus prolongée et on pourrait ne pas en donner tous les jours.

Les troubles digestifs fréquents disparaîtraient souvent après quelques jours de traitement.

- Le 1600 S comme le chlorpropamide agit à faible dose, son élimination est lente (une seule prise par jour est suffisante), sa tolérance excellente.

Ainsi ces 2 produits sont des sulfamides hypoglycémiantes ayant une action retard.

Le K 386, au contraire, semble être éliminé de façon très rapide dans les urines. Cette propriété éviterait les accidents d'intoxication ou d'hypoglycémie. Par contre elle impose la prescription d'un traitement continu, réparti sur les 24 heures.

DOLGER, chef du service de diabétologie du Mont Sinai Hospital, conclut au cours d'un récent symposium à New-York :

- Les antidiabétiques oraux améliorent 70 p.cent des diabétiques.

- Le tolbutamide est actuellement le produit le plus largement utilisé et le plus inoffensif sinon le plus actif.

HYPOGLYCEMIANTS DERIVES DE LA GUANIDINE

Ces dérivés ont, ces deux dernières années, fait l'objet de travaux français en particulier de STERNE, d'AZERAD et LUBETZKI.

L'action de la synthaline (dérivé de la guanidine) sur la glycémie est connue depuis longtemps (FRANCK 1926), mais le produit ne put être utilisé, en raison de son action rapidement toxique pour le foie et les reins.

En 1957, J. STERNE reprit l'étude de HESSE et TAUBMANN (1924) avec le N.N. diméthyl guanidine (LA 6023) commercialisé depuis peu sous le nom de Glucophage.

La même année, UNGAR utilise le phénithyl diguanidine, de nombreux auteurs, en particulier aux U.S.A., l'ont expérimenté.

Ces 2 corps peu toxiques ont pu être employés chez l'homme et l'étude d'autres dérivés est en cours.

Les conclusions de STERNE et celles d'AZERAD sont les suivantes :

- Le phénithyl diguanidine et LA 6023 ne paraissent pas toxiques, même après plus d'un an d'utilisation.
- La seule intolérance rencontrée a été digestive (nausées et anorexie qui peuvent disparaître - vomissements et diarrhée obligeant à interrompre le traitement dans environ 12 p.cent des cas).
- L'action hypoglycémiante paraît comparable

à celle des S.H. mais l'échec d'un produit peut être compensé par le succès de l'autre, ceci dans les deux sens.

- Les indications sont celles des S.H. mais la limitation par l'âge serait moins stricte avec les biguanidines.

- L'association sulfamide-biguanidine pourrait rendre de grands services en particulier dans les échecs secondaires tardifs des S.H. De même, associée à une dose d'insuline plus faible la biguanidine permettrait l'équilibration plus facile des diabetes instables.

- La posologie conseillée est la suivante :

3 g (6 comprimés) en 3 prises à la fin des repas pendant 2 à 3 semaines. La dose d'entretien est de 2 à 3 comprimés.

La surveillance doit être aussi stricte que lors de l'emploi des S.H.

Si le malade reçoit de l'insuline celle-ci ne doit jamais être supprimée brusquement.

Le mécanisme de l'action hypoglycémiante des biguanidines serait très original : le débit glucosé du foie serait diminué, la captation du sucre par le muscle augmente. Ce phénomène pourrait être dû à une action sur les ferments respiratoires et oxydants du genre de la cytochrome oxydase.

En conclusion l'apparition dans l'arsenal thérapeutique des biguanidines est intéressante. Un certain recul en elargira peut-être

l'utilisation, dès maintenant son essai est justifié en cas d'intolérance aux S.H., d'échec retardé des S.H. (seul ou en association aux S.H.) et peut être chez des sujets de moins de 40 ans, dont le diabète est récent et qui ont reçu peu d'insuline.

B. RONTEIX limite le rôle des hyperglycémiantes oraux chez les diabétiques obèses.
Chez ces sujets on institue généralement un traitement comportant des hypoglycémiantes oraux et une restriction calorique ; lorsque, le régime étant bien suivi, l'amaigrissement est suffisant, les médications orales deviennent inutiles ; ces obèses guéris, ces diabétiques améliorés, seront de plus en plus nombreux si le traitement est appliqué suffisamment tôt et les règles diététiques bien respectées et entreprises précocement ; ainsi la prophylaxie du diabète chez tout sujet gros mangeur doit comporter à temps la recherche d'un état para-diabétique par l'étude de l'hyperglycémie provoquée. Le traitement diététique permettra alors de normaliser les épreuves biologiques et l'on évitera l'apparition du diabète. L'intérêt pratique de cette thèse est de rappeler surtout l'importance du régime restrictif : après amaigrissement le traitement chimique devient inutile : le diabète a disparu. Sur 20 p.cent de malades qui au bout d'un an ont repris un poids normal, 15 se passent de tous médicaments.

INCIDENTS THERAPEUTIQUES AU COURS DU TRAITEMENT DU DIABETE PAR LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

-:-

- Incidents thérapeutiques

La thérapeutique sulfamidée doit comporter non seulement une surveillance humorale régulière, mais également une surveillance clinique et hématologique pour deceler tous incidents.

Comme tous les sulfamides ces nouveaux médicaments peuvent, en effet, engendrer des complications liées aux produits eux-mêmes, mais d'une façon générale la bonne tolérance du médicament est de règle si l'on a soin d'éliminer les diabétiques présentant :

- une anémie au-dessous de 3.500.000 globules rouges ;
- une leucopénie au-dessous de 3.000 globules blancs ;
- une albuminurie ou une azotémie dépassant 0,50 g ;
- un terrain eczémateux ;
- des tests hépatiques particulièrement perturbés (thymol, céphaline-cholestérol notamment).

- Accidents cutanés

Les accidents cutanés sont exceptionnels et surviennent en général dans les premiers

jours ou les premières semaines du traitement.

Ils revêtent le type classique des érythèmes médicamenteux du neuvième jour précédés parfois par une légère fébricule, à type d'éruption urticarienne, papuleuse ou maculopapuleuse, parfois à type de rash morbilliforme ou scarlatiniforme.

La suppression de la drogue entraîne la guérison ; signalons que dans la majorité des cas la reprise du traitement est possible soit par le même produit, soit mieux par un des autres hypoglycémiants.

Dans des cas heureusement rares on a pu observer une véritable érythrodermie généralisée avec prurit contre-indiquant la poursuite du traitement.

Une manifestation assez courante réside en une poussée congestive post-prandiale passagère ou durable, mais disparaissant par la suppression de toutes boissons alcoolisées.

- Accidents digestifs

Les accidents digestifs réalisent les manifestations banales de toute chimiothérapie, nausées, brûlures gastriques, état saburral du tube digestif au début du traitement. Il en est de même de certaines douleurs à type de céphalée.

- Accidents sanguins

Beaucoup plus intéressants sont les accidents sanguins : ils sont en général latents

et tardifs ; seule l'étude systématique de la formule sanguine peut les déceler.

Dans la très grande majorité des cas, tout se borne à une atteinte de la lignée blanche pouvant ou non prédominer sur les éléments granuleux : cette leucopénie s'observe dans plus de 50 p.cent des cas, mais elle ne descend au-dessous de 4.000 éléments que dans moins de 8 p.cent des cas. Il ne semble y avoir aucun rapport entre l'intensité de la leucopénie et la durée du traitement ; de plus cet incident peut fort bien ne pas se reproduire en cas de reprise du traitement sulfamidé après le retour à la normale du taux des leucocytes.

Une éosinophilie légère est souvent observée à la fin de la première semaine de traitement, sans aucune gravité.

D'un pronostic tout autre reste l'agranulocytose signalée par de nombreux auteurs anglo-saxons et germaniques, mais dont aucune observation n'a encore été notée en France. De début brutal marque par une élévation thermique à 40 degrés et son angine classique ulcéro-nécrotique elle évoluerait vers la guérison sous l'influence d'un traitement anti-infectieux après suppression évidemment du sulfamide en cause ; cependant des cas mortels en ont été rapportés bien que l'action leucopénisante ne soit nullement élective sur les granulocytes mais demeure globale.

Un purpura thrombopénique a été signalé tout récemment par BOUSSER et collaborateurs en France, alors qu'à l'étranger plusieurs

cas en ont été rapportés. L'arrêt du traitement entraîne en général une réascension du taux des plaquettes dépassant le taux normal, suivi d'un retour progressif aux chiffres normaux.

L'examen immunohématologique ne décèle dans le sang aucune agglutinine ; la réapparition de la thrombopénie après guérison à la suite de dose test du sulfamide en cause fournit la preuve formelle de sa responsabilité, mais fait intéressant l'utilisation d'un hypoglycémiant sulfamidé différent ne reproduit pas les accidents sur la lignée plaquettaire. Il n'existe donc pas de sensibilisation croisée à ces produits dont certains sont pourtant très voisins.

Dans l'interprétation de ces formules sanguines pratiquées avant tout traitement, il importe d'ailleurs avec BOULIN de souligner la fréquence chez les diabétiques des anomalies hématologiques en rapport sans doute avec la quantité de composés chimiques les plus divers absorbés pour des raisons variées par ces malades.

- Accidents hépatiques

Les complications hépatiques sont tout à fait exceptionnelles : en règle générale aucun retentissement ne s'observe, bien que quelques cas d'hépatite ictérogène aient été signalés : les rapports exacts sont d'ailleurs difficiles à établir et à interpréter.

- Retentissement thyroïdien

De même le retentissement sur l'appareil

thyroïdien, vérifié expérimentalement pour des doses élevées, reste relativement rare ; quelques observations d'hypothyroïdie transitoire ont été rapportées (DUNCAN, WALKER, MAMOU, BOULIN).

- Retentissement rénal

Aucun retentissement rénal n'a été constaté ; avec le Dolipol le produit d'élimination peut être précipité dans les urines par les acides et simuler une albuminurie ; l'emploi de l'ébullition pour caractériser l'albumine, au lieu et place d'acide, permet aisément la différenciation.

- Accidents hypoglycémiques

Les accidents hypoglycémiques sont, répertions-le, tout à fait exceptionnels. Il est courant de retrouver par l'examen des cycles journaliers glycémiques des hypoglycémies humorales certaines, mais sans extériorisations cliniques chez les sujets diabétiques traités par les hypoglycémifiants de synthèse et n'ayant jamais subi d'insulinothérapie ; par contre chez les diabétiques insulinés la substitution ou l'adjonction de ces drogues entraîne parfois des accidents cliniques hypoglycémiques pouvant aller des troubles mineurs les plus fréquents au coma hypoglycémique complet, notamment lors de prescriptions diététique et thérapeutique inadéquates (une observation récente de WEISSMANN-NETTER et coll.). Le traitement de ces troubles sera évidemment comme dans le cas de choc insulinaire, la resucration plus ou moins élevée du malade par voie digestive, voire intra-veineuse.

CONCLUSIONS

-:-

A propos de 4 observations de malades traités par les sulfamides hypoglycémiants, nous avons fait un rappel sommaire sur les principales caractéristiques de ces produits et les résultats qu'on pouvait en attendre en clinique humaine.

Sur les 800.000 diabétiques Français, on peut estimer à 300.000 ceux dont le diabète, apparu après la quarantaine, peut être traité par les sulfamides hypoglycémiants. Et si l'on se place au point de vue du malade, il faut mettre à l'actif de cette nouvelle thérapeutique une simplification de la vie, les horaires des repas et des prises médicamenteuses n'ayant plus besoin d'être aussi strictement respectés qu'avec l'insulinothérapie.

On peut, pour conclure, resumer ainsi les indications de la sulfamidothérapie :

I - Le traitement sulfamidé peut être tenté avec de grandes chances de succès chez les malades dont le diabète a débuté après quarante ans, qui n'ont pas régulièrement de corps cétonique dans les urines, surtout s'ils ne sont pas amaigris.

II - Chez les sujets présentant le même

type de diabète et recevant une dose faible d'insuline (jusqu'à 30 U. d'I.P.Z. quotidiennes par exemple), le traitement peut être tenté quelle qu'ait été la durée de l'insulinothérapie, mais par étapes, sous surveillance et avec prudence.

III - Le traitement ne doit pas être étendu au diabète juvénile sauf peut-être lorsqu'une très faible dose de sulfamide régularise un trouble léger de la glyco-régulation. L'avenir dira si ce traitement a une portée prophylactique.

IV - L'association insuline-sulfamides est apparue le plus souvent inefficace sur le plan pratique, son intérêt théorique n'en demeure pas moins certain.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ASHMORE J. , CAHILL G.F. Jr , HASTINGS A.B
Inhibition of glucose 6-phosphatase
by hypoglycemic sulfonylureas.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.774)

AUBERTIN E.
Maladies de la nutrition en 1956.
Le diabète.
(J. Méd. Bordeaux, 1956, 133, 10,
1118).

BERTHET J. , SUTHERLAND E.W. , MAKMAN H.M.
Observations on the action of certain
sulfonylkurea derivatives.
(Metabolism, 1956, 5, 6, 768)

BOTELLIA J.
Diabetis et gestacion.
Maroc Médical, août 1959, p.1165-74

BOULIN R. , GUENIOT M.
Traitement du diabete sucré par les
sulfamides hypoglycémiants.
(Les Assises de Médecine, 1956, 14,
n°6, p.371)

CANIVET J., GUICHAUD J., MANTEL O., RAMBERT P.
Un cas d'insulino-résistance.
Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux
de Paris, 77, 178 - 1961

CLARKE W.T.

Clinical experience with U-2043
(Orinase).
(Canad. Med. Ass. J. 1956, 74, p.998)

CLAYE A.M., GRAIL W.S.

Grossesse accompagnée de diabète
sucré. Etude concernant les soins
sous l'angle obstétrique et l'angle
pédiatrique.
Arch. of Dis. in Childhood -
London 34 - Aug. 1959
Rev. Franç. d'endocrinol. clinique
1 - 1960 p.88

COLWELL A.R. Jr , COLWELL J.A. , COLWELL A.R.

Intrapancreatic perfusion of the an-
tididiabetic sulfonylureas.
(Metabolism. 1956, 5, n°6, p.749)

de GENNES L.

Malades des Glandes Endocrines.
Flammarion Edit.

DEROT M. et LEBouc R.

Les buts médicaux et sociaux du trai-
tement du diabète.
Rev. du Prat. 1er nov. 1959, p.2973

DEUIL R.

Le traitement du diabète par les
sulfamides hypoglycémiants.
(Revue du Praticien 1956, 6, n°33,
p.3687)

" Le traitement du diabète par les
hypoglycémiants oraux.
Rev. du Praticien IX, 28, p.2985,
nov. 1959

- DOLGER H.
Clinical experience with Orinase.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.947)
- DUCAN G.G. , JOINER C.L. , LEE C.T.
Methods of selection of diabetic patients sensitive to sulfonylurea compounds.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.964)
- FULMER H.S. , DUBE A.H. , LLOYD C.W.
Clinical experience with Orinase.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.940)
- HAGBARD L.
Endocrine disorders : prediabetis and diabetes.
International Children's Centre,
mem. 1961
- HOUSSAY B.A. , PENHOS J.C.
Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.727)
- JOSLIN E.P., ROOT H.F., WHITE P., MARBLE A.
The treatment of diabetes mellitus.
Lea et Febiger Philadelphia 1959
- KINSELL L.W. , BROWN P.R.
Insulin-sparing sulfonamides.
(Science, 1956, 123, 3107, p.583)
- LABRAM Cl.
Intérêt de l'examen au biomicroscope des vaisseaux conjonctivaux au cours du diabète sucré.
Le Diabète n°6, nov. déc. 1960

Le NORMAND

Le diabète sulfamido-sensible.
Th. Med. Paris 1957

LESTRADET H. , BESSE J. et coll.

Etude de l'action des substances
hypoglycémiantes sur un groupe de
275 enfants diabétiques.
(Presse Médicale, 1957, 65, 24, 553)

MAGDELAINE

Données récentes sur le diabète.
Presse Méd. 8.11.62, p.270

MILLER M. , CRAIG J.W.

Hypoglycemic effects of 1-butyl-3-p-
toluene sulfonylurea given orally in
human diabetic subjects.
(Metabolism, 1956, 5, 162)

MILLER M. , CRAIG J.W.

The use of tolbutamide (Orinase)
in the management of various types of
diabetes mellitus and studies.
(Metabolism, 1956, 5, n°6, p.868)

MIRSKY L.A. , PERISUTTI G. , DIENGOTT D.

The inhibition of insulinase by
hypoglycemic sulfonamides.
(Metabolism, 1956, 5, 156)

MOREAU R. , DEUIL R. , SARRAZIN A. ,

TRAVERSE P.M. de , MARTINET M.

Note préliminaire sur le traitement
oral du diabète par le N (sulfonyl-
p-méthyl-benzène). N'-n-butylurée ou
D 860 (produit dénué d'action anti-
bactérienne).
(Presse Médicale, 1956, 64, 54, 1261)

MOREAU R. , DEUIL R.

Le traitement oral du diabète par
le D 860.

(Presse Médicale 1956, 64, 77, 1786)

MOREAU R. , DEUIL R. , SARRAZIN A. ,
TRAVERSE P.M. de

Essais de traitement oral du diabète
par le D 860.

(Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,
1956, 72, 86, 788)

MOREAU R. , DEUIL R. , SARRAZIN A.

Application du traitement du diabète
par le D.860.

(Sem. Hôp. Thérap. 1956, 32, 10, 930)

QUILLON J., LEROUX P., MAZERON P.

L'emploi des sulfamides hypoglycémisants
chez la diabétique enceinte.
Le Diabète n°5, sept.oct. 1960

RAMBERT P.

Glucidoral chez une femme enceinte
diabétique.

Concours Méd. 14-6-1958, 24, 2933

SCHRUB J.C.

Les sulfamides antidiabétiques.

(Ouest Médical, 1956, 18, 566)

UHR Y

Le traitement actuel du diabète sucré.
Synthèses Clin. n°58

UZAN M.

Propos sur les sulfamides hypoglycémisants.

(Le Diabète, 1956, 4, 199)

YALOW R.S., BERSON S.A.

Immunologic aspects of insulin
A.J.M. 31, 892, 1961

LOUBATIERES A.

Thèse Doctorat ès Sciences,
Montpellier 1946

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

